THE RECOVERY KERNEL

□□科學參考系□□

ΔFosB

成癮的分子。

□□、遺□學、檢測□及清除□□——□□□□

⚠ 減害及教育資源 — 非醫療或基因檢測建議。

緊急情況：請致電 **999** 或發短信至 **findahelpline.com**。

開始前請注意：

這是本指南的第二版，內容已擴展，包含更精確的分子機制、ΔFosB 穩定性的實際實驗基因學（與大多數人實際可以進行的商業基因檢測不同），以及一個關於 DNA 和表觀遺傳檢測目前可以和不能告訴您的部分，還有兩個在康復社群中經常出現的問題：為什麼多種藥物同時使用似乎會使恢復到正常狀態變得更加困難，以及為什麼在刻意停止一段時間後，復發往往會立即以全力的強度再次出現。

與第一版相同的原則仍然適用：ΔFosB 從未在活的人腦中直接測量。關於其累積和衰退的一切，都來自於齧齒動物研究、病毒載體基因操作實驗，以及少量的人體屍檢組織研究。這裡的人類時間線是外推的，並且已明確標示。本版比上一版更有信心，是因為其基礎科學更加具體，而不是因為不確定性消失了。

證據關鍵

與《Recovery Kernel》資料集中使用的證據等級相同。

- 已建立 — 具有強烈、重複且共識的證據（通常是針對 ΔFosB 的動物模型共識；如註明，則為人類共識）。
- 可能——來自一致的機制或觀察數據，指向相同的方向。
- 新興 — 可能性較高，處於早期階段，尚未達成共識。
- 作者/系統經驗 — 這是本框架的合成中使用的模式；將其視為假設，而非事實。
- 有爭議/不同意見 — 文獻中存在積極的爭議。
- 尚未建立 — 雖然有些人會詢問，但目前還沒有確切的證據支持。

1. ΔFosB 究竟是什麼？其機制詳解：

[已建立]（動物模型；該特定途徑在與 **Eric Nestler** 團隊相關的成癮神經科學文獻中已被充分研究）。

ΔFosB 是一種 FOSB 基因的截短剪接變異體，它作為一種轉錄因子（一種可以開啟或關閉其他基因的蛋白質）存在，主要集中在伏擊核、背側 striatum 和海馬齒狀回。它之所以在每次暴露後不會重置，而是持續累積，是由於兩個連續的生化事件造成的：

- 剪接會移除出口通道。在重複刺激下，一個信號通路（通過多巴胺 D1 受體激活、Activin/ALK4 通路，以及 SMAD3-PCBP1 蛋白複合體）導致 FOSB 前 mRNA 的剪接方式與正常情況不同。產生的 ΔFosB 蛋白缺少了 C 末端區域，而這個區域是完整 FosB 用於標記自身，以便快速被泛素-蛋白酶體系統降解。由於缺少該區域，ΔFosB 的壽命已經比其母體蛋白長，但在此階段，它仍然對降解有一定程度的敏感性。
- 磷酸化就像鎖上了一道門。酪蛋白激酶 2 (Casein Kinase 2, CK2) 是一種在神經元中持續活躍的酶，它會將一個磷酸基團添加到 ΔFosB 蛋白前部的一個特定殘基——絲氨酸 27 (Serine 27) 上。這足以改變蛋白質的形狀，使其免受原本會使其降解的幾乎所有其他途徑的影響。這種磷酸化形式是穩定、分子量為 35–37 kDa 的異構體，它實際上會在重複使用藥物的情況下累積，並且在單次使用藥物後清除很久之後仍然存在。

下表說明了不同異構體在實際應用上的差異。

同構異構體	約略質量。	是什麼導致了這種情況?	降解途徑。	持續性
全長 FosB	約 50 kDa	保留兩個 C 末端降解標記區域。	直接的泛素-蛋白酶體靶向作用，針對 C 端降解標記。	暫時性的 — 小時。
未磷酸化的 ΔFosB	約 33 kDa	Alternative splicing 在外顯子 4/內含子 4 邊界處，會移除 C 端的降解標記，但 Ser27 仍然暴露。	蛋白酶體降解，途徑暴露的 N 端區域。	適中 — 數小時至約一天。
磷酸化 ("穩定") 的 ΔFosB	約 35–37 kDa	酪蛋白激酶 2 (CK2) 會磷酸化 Ser27，這足以改變蛋白質的形狀，從而阻斷其剩餘的降解途徑。	對蛋白酶體降解具有抵抗性，且已磷酸化。	持續性 — 在重複暴露數週後累積，在嚙齒動物研究中，即使暴露停止後，仍可檢測到數週至數月。

總結: ΔFosB 並不會累積，因為它持續被產生——一旦停止使用藥物，mRNA 的轉錄實際上會相當快地下降。它累積的原因是，一旦磷酸化，它就不再以正常的速率被清除。從分子層面上來說，康復很大程度上是一個等待蛋白質被清除的過程，而這個蛋白質是專門設計成不容易被快速清除的。

2. ΔFosB 在 Recovery Kernel 物質列表中的誘導情況。

「相對誘導」衡量多巴胺能效力、起效速度以及典型的補藥頻率——這三個變數在動物研究中一直與 ΔFosB 的累積量密切相關。

物質 / 行為	主要機制促進 **ΔFosB** 的表達。	相對誘導。	證據。
酒精。	重複的 GABA/谷氨酸 + 多巴胺 激發，源於暴飲暴食的用藥模式。	中至高（劑量/使用模式相關）。	已建立（動物）
古柯鹼	直接阻斷多巴胺受體；產生快速且大幅的多巴胺峰值。	高	已建立（動物）
冰毒	與古柯鹼相同的作用機制，透過吸食方式，約 8 秒即可產生效果。	非常高 — 起效速度越快，誘導速度也越快。	已建立（動物）
冰毒	DAT/NET 逆轉作用 — 促進多巴胺釋放，而不僅僅是阻斷再吸收。	非常高。	已建立（動物）
MDMA	大量血清素 + 中等程度的多巴胺釋放。	中度（血清素神經毒性限制重複劑量的頻率）。	可能。
尼古丁	菸鹼型受體脫敏可能導致頻繁用藥（每天 10–20 次）。	高頻率可彌補單次劑量效力較低的問題。	已建立（動物）
海洛因 / 處方鴉片類藥物	μ-鴉片受體激活會抑制中腦報酬系統的多巴胺神經元。	中等到高。	已建立（動物）
芬太尼。	與海洛因的途徑相同，但效力更高，起效速度更快。	高	可能。
苯二氮䓬類藥物	GABA-A 效應增強；間接多巴胺抑制解除。	低至中等	新興
大麻 (THC)	CB1 受體的激活會抑制中腦伏隔核多巴胺神經元。	低至中等	EMERGING
氯胺酮	NMDA 拮抗作用；多巴胺能影響不如興奮劑直接。	低至中等	新興
GHB	GABA-B 激動作用；多巴胺效應間接且呈現雙峰變化。	低至中等	EMERGING
卡他葉。	在高劑量下，可能表現出混合的 μ-鴉片受體部分激發作用。	低至中等（劑量依賴性）。	新興
Mephedrone (4-MMC)	結合多巴胺、去甲腎上腺素和血清素轉運蛋白底物釋放劑，具有類似可卡因的作用，但作用時間較短。	高 — 短半衰期導致頻繁的重複用藥。	EMERGING
Methedrone (bk-PMMA / 4-MeO-methcathinone)	結構上與美菲特龍相似；具有強效的 SERT 選擇性釋放作用，但對 DAT 的活性較弱。	中度至高 — 與甲基酮相較，其多巴胺能效應較弱，但需要頻繁重新劑量。	作者/系統經驗 — 根據卡西酮類物質推斷，未有專門研究。
賭博/遊戲/其他行為循環。	相同的獎勵機制，但受到間斷比例強化而非分子的影響。	中等至高，且互動頻繁。	已建立（動物、自然獎勵範式）。
高美味食物 / 糖	間歇性地大量攝取高糖/高脂肪食物，會產生與藥物研究相似的大腦獎勵區域（伏隔核）中的 ΔFosB 表現。	適中。	可能。

Methadone 尚未成為任何專門的 ΔFosB 研究的主題；其相關資訊是根據其類別（cathinone）推斷而來，而非直接證據。

3. 清理時間表 — 數據顯示的實際情況

從未在活人身上直接測量到 **ΔFosB** 的時間線。以下所有時間長度均來自動物腦組織或少量已故人類的研究。請將這些視為對潛在生物學的了解，而不是個人的倒數計時器。

階段	正在發生的分子機制是什麼?	大約時長	證據。
急性峰值	未磷酸化 ΔFosB 在單次暴露後出現；壽命短暫，大部分被清除。	數小時至約一天。	已建立 (動物)
穩定化。	重複暴露會產生被 CK2 磷酸化、且不含降解標記 (degron) 的 ΔFosB，這種 ΔFosB 能夠抵抗蛋白酶體降解，並持續存在。	需要經過數天至數週的重複使用才能見效。	已建立 (動物)
峰值累積	持續重複的接觸會使穩定的儲備更快地增加，而不是減少。	大約 2 至 4 週間或更長時間，需要持續重複使用；使用量/頻率越高，風險越大。	可能（與動物、劑量相關）。
mRNA 在使用後會停止運作。	新的 FOSB 轉錄在停止約一天後會下降 — 沒有新的蛋白質被產生。	約 24 至 48 小時。	可能（動物）。
蛋白質下降。	即使轉錄已經停止，穩定的 ΔFosB 在伏隔核和基底核中也會緩慢降解。	在齧齒動物研究中，其存在時間約為幾周至數月；在人類屍檢組織中，可在死後數天檢測到，這反映了其真正的結構穩定性。	可能（動物樣本 + 有限的人體驗屍樣本）。
結構/染色質持久性。	樹突棘密度變化和染色質重塑（見第 4 節）的影響會持續存在，即使蛋白質本身已經消失。	可以延長數月，超出在動物模型中可測量的 ΔFosB 的時間。	新興

實際情況是: ΔFosB 蛋白的含量最顯著的下降通常發生在停止使用某種物質後的最初幾週。但—這是一個許多解釋中經常被省略的部分—蛋白質的清除並不等於神經迴路的重置。這個區別是下一個部分的重點，而且它比這個指南中的其他任何內容都更重要。

4. 蛋白質分解後仍然存在的染色質。

【已建立】(動物模型)

當 ΔFosB 活性時，它不僅僅停留在細胞核內，它還會招募染色質重塑機制到特定的基因，而這些機制會留下痕跡，這些痕跡會持續存在，甚至超過 ΔFosB 本身的作用時間。

- 在基因層面上，它會抑制某些基因，例如 c-fos。ΔFosB 與啟動子上的 AP-1 位點結合，並招募組蛋白去乙酰化酶 1 (HDAC1)。HDAC1 從附近的組蛋白尾部（H3K9）移除乙酰基，使這段 DNA 變得緊密，形成異染色質。這使得基因更難被激活，這種脫敏現象即使在 ΔFosB 蛋白本身消失後仍然存在。
- 在基因層面上，它激活了包括 CDK5、AMPA 受體亞基 GluA2 (GRIA2) 和 ARC 在內的基因。ΔFosB 招募 BRG1，這是 SWI/SNF 染色質重塑複合體的關鍵執行亞基。BRG1 在這些基因位點打開染色質，其下游結果包括參與獎勵迴路的 নিউরনের 樹突棘密度顯著增加。

這是一個對成癮康復者來說，可能已經在經驗上有所體會的現象的機制性解釋：即使急性渴望已經減退，並且從理論上講，驅動這種渴望的蛋白質已經降解，但成癮習慣並不會就此「結束」。大腦的電路已經被物理性地重塑——出現更多突觸，不同的受體表達，以及特定基因的染色質結構發生變化。而這種重塑，正是「恢復到正常狀態」中較慢、持續較長時間的部分。這也直接解釋了以下第 8 和第 10 節的內容。

5. 穩定劑 — 哪些因素保持穩定，哪些因素會突然升高。

第二部分的所有內容都促進 ΔFosB 的累積，其機制是通過脈衝式信號——即受體活化的急劇上升和下降，並重複發生。在這裡，「穩定劑」是指那些藥物和營養輔酶，它們的設計旨在避免這種峰谷模式，或者在不直接影響誘導途徑的情況下，支持周圍的生化環境。兩者都無法逆轉已存在的 ΔFosB 累積——本指南中沒有任何方法能比時間更快地實現這一點。這些物質 plausibly 可以做的是，避免進一步累積 ΔFosB，或者防止與 ΔFosB 相關的系統（例如多巴胺/GABA 合成、依賴甲基化的酶功能）在康復過程中成為額外的壓力來源。

精神科藥物：哪些與 **ΔFosB** 途徑相關，哪些不相關?

有些精神科藥物確實與第二部分表格中的物質共享相似的受體機制，誠實的答案是存在一個範圍，而不是簡單的「是」或「否」。

藥物分類	與…相同的作用機制。	ΔFosB 的相關性。	證據。
非典型抗精神病藥（特別是第一代 D2 受體阻斷劑，例如：氟哌多）。	非第二類管制物質，但慢性多巴胺 D2 受體阻斷會導致其自身的 striatum 適應性變化。	慢性治療會導致小鼠研究中， striatum 區域出現穩定且類似 ΔFosB 的 AP-1 複合體，這在機制上與 tardive dyskinesia（遲發性運動障礙）的發展有關，這是一種獨立但相關的長期適應。	可能（動物）。
興奮劑類藥物（例如：甲基苯丙胺、安非他命鹽）。	與非法甲基苯丙胺相同的 DAT/NET 機制（第二節）。	從機制上來看，它可能具有誘導作用。但治療劑量（通常為穩定的、緩釋型，每日一次）可以避免出現明顯的脈衝峰值，而這些峰值似乎是誘導作用的主要驅動因素。在實際應用中，風險可能遠低於非法使用模式，但並非完全沒有風險。	正在研究中 — 共享機制，程度尚不清楚。
鴉片類止痛藥作用劑型治療（美沙酮、丁丙諾啡）。	與海洛因作用於相同的 μ-鴉片受體（第二節）。	「穩定劑」的臨床意義是指：其具有較長的半衰期，並且採用穩態給藥方式，這些設計的目的是為了避免因濃度波動而引起的強烈反應。這也是為什麼 OAT（鴉片類藥物治療）被認為是一種經過認證、有科學依據的穩定策略，而不是成癮過程的延續。	可能性高 — 具有明確的機制基礎，並已在臨床上得到驗證的依據。
苯二氮䓬類藥物（處方藥，長期使用）。	與第二部分中標示為「低至中等」的 GABA-A 機制相同。	長期使用會產生真正的生理依賴性，且停用時可能出現困難，但這種情況通常是由於 GABA-A 受體的下調/耐受性所導致，而非單純因為 ΔFosB 的大量累積。	EMERGING
SSRIs / SNRIs	非第二類管制物質 — 具有血清素/去甲腎上腺素再吸收抑制作用。	慢性抗抑鬱藥物治療確實會在動物研究中誘導 ΔFosB，但主要是在海馬體和前額皮層，而不是在伏擊核（nucleus accumbens）。這可能與支持治療性神經可塑性的途徑有關。這可能更接近於運動誘發的「保護性」途徑（第 12 節），而不是與成癮途徑相關。確實存在真實的停藥綜合症，但其機制是通過與伏擊核 ΔFosB 無關的受體適應機制。	新出現（起始階段）；已確立（存在停藥症候群，機制不同）

這都不是停止必要精神科藥物的理由，這也不是醫療建議。抗精神病藥、興奮劑、鴉片類藥物替代療法、苯二氮䓬類藥物和抗憂鬱藥都存在真實且有獨立記錄的停藥風險，有些風險可能對健康造成嚴重影響，無論 **ΔFosB** 是否參與其中。任何精神科藥物處方方案的更改都應由負責開藥的醫生來決定，就像在本指南的其他部分中，突然停止飲酒或使用苯二氮䓬類藥物被視為一個醫療決策，而不是僅僅依靠意志力。

營養輔酶。

以下三種營養素均未經研究，無法直接針對 ΔFosB 發揮作用。雖然它們在本文所涉及的生物化學環境中，例如多巴胺/GABA 合成能力以及 MTHFR/MAOA 輔酶充足性（第 6 節，第 4 級），都扮演著已被證實的重要角色，但它們本身並未被證明是 ΔFosB 的穩定劑。

營養素	已確立的角色。	可能的 **ΔFosB** 關聯。
P5P（吡哆醇-5'-磷酸鹽，活性 B6）。	維生素 B6 是 AADC（將 L-多巴轉化為多巴胺，將 5-HTP 轉化為血清素）以及穀氨酸轉胺酶（產生 GABA）的必需輔酶。維生素 B6 的水平實際上是多巴胺和 GABA 合成能力的限制因素。	增加多巴胺合成能力，可能意味著更多原始信號傳遞至 D1/PKA/CREB 級聯反應，從而啟動 FOSB 的轉錄（第 6 節，第 3 級）—— 這是一個基於真實生物化學的推論，而不是一個被測量到的效果。[新興，間接]
R5P（核黃素-5'-磷酸 — 活性 B2 / FMN）	黃素蛋白酶的輔因子，包括 MTHFR（對於 C677T 基因變異體載體尤其重要，因為他們的酶更容易受溫度影響，並且更依賴 FAD），以及 MAOA。	與 ΔFosB 相差兩步：核黃素的狀態會影響 MTHFR 和 MAOA 的功能，而這些基因與 ΔFosB 之間的關聯性僅為推測，且位於上游（第 6 節，第 4 級）。[新興，間接]
甘氨酸鈣	提供甘氨酸（一種抑制性神經傳導物質，也是 NMDA 受體的必要輔助配體）。通過 NMDA 和電壓門控通道的鈣離子 influx 激活 CaMKII。	CaMKII 是一種與 CK2 不同的激酶，而 CK2 實際上是磷酸化 ΔFosB 的 Ser27 位置（第 1 節），並且其活性是恆定的，而不是主要由鈣觸發。目前沒有任何可靠的機制證據表明其與 ΔFosB 的穩定性有直接關係。[未確立]

這些方法有助於維持一般的神經化學功能，無論某人在 ΔFosB 時間線的哪個階段——這並非因為它們已被證明能夠影響該時間線，而是因為多巴胺、GABA 以及依賴甲基化的酶系統本身就具有重要作用，無論是否曾有藥物濫用史。

6. 遺傳學與清除 — 四級證據。

ΔFosB 清除的遗传学研究可以分为四个层级，从证据最强到最弱。一个说法属于哪个层级很重要，因为证据最强的变异是人们自然不会携带的，而且没有商业检测可以检测到。而人们实际上可以进行检测的基因，与该机制的关联性较远。

第一級 — 直接、針對 **FOSB** 本身的基因突變。

這是整個領域中最有力的證據，而該證據來自於直接將基因導入小鼠伏隔核中的病毒載體技術，而不是來自於自然發生的人類變異。

變異。	它的作用。	影響清除能力。	證據。
FOSB Ser27Ala (S27A)	一個點突變，將第 27 個位置的絲胺酸替換為丙氨酸 — CK2 實際上無法磷酸化丙氨酸。	完全阻止磷酸化过程，从而起到稳定作用；在病毒载体研究中，将该突变体递送到伏隔核，ΔFosB 的清除速度显著加快，并且长期行为敏感性得到抑制。	已建立（動物，人工改造）。
FOSB Ser27Glu (S27E) — 磷酸化擬態變異體。	將絲胺酸替換為谷氨酸，這模擬了磷酸基團所帶來的負電荷——蛋白質表現得彷彿永久性磷酸化。	在不需要 CK2 的情況下，也能再現穩定的結構；維持延長的穩定性，並產生持久的行為影響。	已建立（動物，人工改造）。
FOSB 外顯子 4/內含子 4 的剪接位點變異。	干擾 PCBP1/SMAD3 結合位點，以調節替代剪接。	轉移轉錄產生的方向，使其更傾向於產生保留 degron 的完整長度 FosB 蛋白，而這種蛋白會迅速被清除；因此，不穩定版本的 ΔFosB 蛋白的產生會減少。	可能（動物）。

第二級：參與修飾機制的反式作用基因。

這些基因編碼參與作用於 ΔFosB 的酶和剪接複合體蛋白。人類基因組的自然變異可能具有重要意義，但尚未直接針對人類中的 ΔFosB 水平進行測試，僅根據機制進行推斷。

基因	功能	影響清除能力。	證據。
CSNK2A1 / CSNK2B (CK2 催化和調節亞基)	編碼磷酸化 ΔFosB 在 Ser27 位置的激酶。	降低的 CK2 活性會使 ΔFosB 處於未磷酸化、更容易受損的狀態，這可能導致其清除速度加快。	可能（動物、機械）。
PCBP1 / SMAD3	形成指導最初產生 ΔFosB 的替代剪接事件的核蛋白複合體。	功能喪失型變異會改變轉錄產物的表現，使其傾向於產生完整的 FosB，從而減少穩定形式的 ΔFosB 的產生量。	可能（動物、機械）。
ACVR1B (ALK4 受體)	SMAD3/PCBP1 剪接複合體的上游受體，其活化位點位於多巴胺 D1 信號傳導的下游。	受損的信號傳遞會減少 ΔFosB 的剪接轉變，而 ΔFosB 是同一條路徑上的上游調節因子。	新興（動物、機械）

第三級 — 上游神經傳導物質系統基因。

這些是真實的人類基因關聯研究結果，但這些研究背後的數據衡量的是成癮嚴重程度、復發風險或類腎上腺素濃度，而不是 ΔFosB 本身。 ΔFosB 的關聯性是基於真實數據的合理推斷，而不是直接的發現。請對「聲稱的關聯性」欄位保持適當的懷疑態度。

基因 / 變異	功能	聲稱與 **ΔFosB** 有關聯。	證據 — 請仔細閱讀。
DRD1（多巴胺 D1 受體）多態性。	D1 信号通路驱动 PKA/CREB 轉錄級聯反應，從而啟動 FOSB 的轉錄。	高表達變異體被認為可以提高基底轉錄活性，從而將更多底物引入累積途徑。	潛在的上游機制，但未直接針對人類的 ΔFosB 水平進行測量。
CHRNB2 rs2072661	菸鹼受體亞單位基因中，一個位於 3' UTR 區域的變異，在人類研究中與菸鹼依賴的嚴重程度和復發風險相關。	建議通過調節乙醯膽鹼系統，間接影響中腦多巴胺釋放，進而影響 ΔFosB 的合成。	新發現：引用的人類研究測量的是成癮嚴重程度和復發風險，而不是 ΔFosB 本身；ΔFosB 的關聯是一種推論，而不是直接的測量。
DBH rs1541333	多巴胺 β-羥化酶的變異，該酶將多巴胺轉化為去甲腎上腺素。	建議調整多巴胺/去甲腎上腺素在獎勵迴路的平衡，從而改變 ΔFosB 誘導的閾值。	請注意：相關研究主要測量的是去甲腎上腺素水平和依賴性表現，而非直接測量 ΔFosB。

第四級 — 標準商業基因檢測套餐。

以下是實際消費者 DNA 檢測（類似 23andMe 的原始數據，或是在《Recovery Kernel》其他部分提及的檢測項目）可能報告的基因。這些基因與機制沒有直接關係，它們與直接影響 ΔFosB 的任何因素至少相隔一代，有時甚至隔兩代。

基因	它實際上是如何運作的。	**ΔFosB** 清除相關連結。
COMT	分解多巴胺/去甲腎上腺素，主要作用於前額皮層。 Val/Val = 清除速度快; Met/Met = 清除速度慢。	沒有直接數據。可能通過多巴胺信號對比間接關聯。[作者/系統經驗]
MTHFR	調節全身範圍內的葉酸代謝和甲基化能力。	沒有證據表明與 ΔFosB 降解有直接關聯。[未確立]
OPRM1 (A118G)	改變對 μ-鴉片受體的結合親和力。	直接位於與鴉片類藥物相關的誘導強度上游；未針對 ΔFosB 的清除速率進行測量。[新興]
GABRA2	GABA-A 受體亞單位；與酒精依賴風險相關。	酒精多巴胺能抑制解除的潛在上游因素。 [新興]
FAAH (C385A)	分解花生四氫酸。A 基因型會提高體內的基線內源性大麻素水平。	可能間接影響大麻所帶來的獎勵反應。 [新興研究]
MAOA	分解多巴胺、血清素和去甲腎上腺素。	可能透過單胺類物質清除速度間接影響。 [作者/系統經驗]
SLC6A4 (5-HTTLPR)	血清素轉運蛋白基因；在許多研究中，與壓力反應性相關。	目前沒有證據表明該基因與 ΔFosB 的動態變化有關。 [未確立]
ALDH2	分解酒精產生的乙醛；非活性變異體可能導致臉部潮紅。	影響飲酒暴露模式，而非 ΔFosB 本身。[作者/系統經驗，間接]
CYP2D6, CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2, CYP2C9, CYP2B6	清除血液中主要藥物分子的肝臟酶。	確定藥物從體內清除的速度，而不是 ΔFosB 在大腦中的清除速度。僅考慮間接的暴露模式影響。[作者/系統經驗，間接]
HNMT	代謝組胺。	沒有可靠的途徑可以影響 ΔFosB 或獎勵迴路。 [未經證實]

目前，沒有任何單一的商業檢測可以準確預測特定個體中 ΔFosB 蛋白池清除所需的時間。這反映了目前市場上的技術水平，但並非技術發展的上限。

一個綜合方案，結合針對 FOSB 及其第二級調節因子（CK2、PCBP1、SMAD3、ACVR1B）的靶向重測序、全基因組甲基化數據，以及在監測戒斷期間進行的縱向生物標記追蹤，理論上可以使研究團隊更接近於個人化的清除時間估算。

目前，還沒有任何研究團隊發表或商業驗證過這種綜合方案，因為它需要多種不同的檢測系統。透過合作和長期研究設計，這並非單一工具的問題。這是一個資源和驗證方面的不足，而非自然法則。擁有適當的設備、資金和毅力的人，完全可以開發出這樣的系統。

7. DNA 和表觀遺傳檢測 — 您今天實際上可以獲得什麼?

標準基因分型 (SNP 陣列)

消費者原始數據基因分型（例如，類似於 23andMe 的報告，或本編集中使用的檢測項目）會讀取基因組中固定位置的一組已知單核苷酸變異，包括上述表格中的 Tier 3 和 Tier 4 基因。它無法以足夠的深度對 *FOSB* 基因進行測序，以發現罕見或新穎的變異，也無法檢測到人工引入的 Tier 1 突變，因為這些突變在人類自然情況下並不存在。雖然它對所涵蓋的基因有一定作用，但它從未被設計用來回答這個特定的問題。

全基因組鹼基修飾測序 (WGBS)。

【新興】(適用於此特定問題)

WGBS 是一種測序方法，它能夠繪製整個基因組的 DNA 甲基化圖譜——這是一種表觀遺傳標記，而不是僅僅讀取固定的基因變異。深度更高的版本（通常以「WGBS 30x」銷售，表示平均 30 倍的測序覆蓋率），可以提供更緻密、更可靠的甲基化圖譜。 Sequencing.com 目前將 WGBS-30x 產品列為消費者獲得這種全基因組甲基化數據的最經濟實惠的方式之一，而不是通過學術核心實驗室。

甲基化模式是“表观遗传时钟”研究的基础（通过血液 DNA 估算生物年龄），而慢性物质暴露与血液检测中可检测到的甲基化变化相关。

目前，尚无经过验证的、已发表的生物标志物，可以从血液或唾液样本中读取 ΔFosB 特定的染色质状态——即第 4 节中描述的 HDAC1/BRG1 重塑。这种重塑发生在腹侧伏隔核神经元中，而这些神经元在活人身上无法进行检测。

今天的全基因组甲基化测序 (WGBS) 结果可以提供真实、有趣的基因组范围内的甲基化数据；但目前，这些数据还无法转化为 即使原始數據再好，也需要進行個人化的 ΔFosB 清除評估。

WGBS（全基因组甲基化测序）的原始数据对于那些希望构建长期、动态的自身生物学图谱的人来说，是非常有价值的，而且它通常是获取这些数据的较为经济的方式。但请不要期望今天的报告能直接提供“ΔFosB 清除需要多少周”这样的数值。这种解释层目前尚未存在，无论价格如何。

8. 多重藥物濫用與最困難的恢復期。

【作者/系統經驗】，並提供相關的機制和臨床結果數據。

服用多種藥物的人在康復過程中，通常需要更長的時間，且康復過程也比較艱辛，這在 Recovery Kernel 框架中是普遍現象，而且這與一個已被充分證實的臨床現象相符，並且存在一個合理的分子機制解釋。

- 聚合诱导。幾乎所有第 2 節表格中的物質，都通過相同的最終共同途徑，促進 ΔFosB 的累積，這個途徑就是多巴胺信號作用於伏隔核。儘管它們通過不同的受體發揮作用（例如：DAT 阻斷、μ-阿片受體激活、GABA-A 效應增強等），但同時使用多種物質，並不會產生獨立的、平行的 ΔFosB 儲備；相反，它們會從多個方向同時促進相同的儲備累積，這可能比單獨使用任何一種物質都能更快、更有效地提高 ΔFosB 的累積量。
- 堆疊式染色質重塑。不同的物質不一定會作用於下游的相同目標基因，這些目標基因位於 ΔFosB 的下游。興奮劑、鴉片類藥物和酒精在成癮研究中，各自有其明確的下游作用機制。多重藥物濫用可能意味著更廣泛的染色質重塑（第 4 節），影響更多基因和迴路，這形成了一個更大的結構性障礙，而不是僅僅是同一種障礙的更大劑量。
- 無論其分子機制為何，多種藥物濫用症狀在臨床文獻中，與單一藥物濫用症狀相比，一致性地與較差的治療依從性、更高的復發率以及更複雜的醫療戒斷反應相關。這部分比 ΔFosB 具體的機制更具可靠性——這是一個已被廣泛認可的臨床結果，無論其確切的分子貢獻是什麼。

這並不意味著從多重藥物濫用中恢復是毫無希望的——「Recovery Kernel」框架正是為那些棘手個案而設。這意味著，那些針對單一物質制定的時間表（包括第 3 節中的時間表）應該被視為最低限度，而不是最高限度，適用於那些同時使用多種藥物的個體。

案例研究：化學性行為的「三位一體」（冰毒、類 amphetamine、GHB）

「化學性」藥物濫用——最常見的是甲基苯丙胺、一種卡西酮類藥物，如美菲特龍（「cat」），以及 GHB/GBL，有時會同時使用 MDMA 或氯胺酮——無論是使用者還是戒毒機構，都一致認為這種濫用方式特別難以戒除。本指南中的分子機制解釋了其中的一部分原因，但並非全部。

藥物。	ΔFosB 誘導（來自第二節）	在三位一體的角色。
冰毒	非常高。	在這種組合中，最主要的多巴胺作用機制是：DAT/NET 的逆轉作用，這會直接釋放多巴胺，而不僅僅是阻斷多巴胺的再吸收。
Mephedrone / 愷他命類藥物 ("cat")	高	短半衰期會導致在一段時間內需要頻繁地重複使用藥物，而這本身就是導致成癮的主要原因。
GHB / GBL	低至中等	一個較小的 ΔFosB 貢獻者，單獨來看，它的重要性與這個組合有關的是一個獨立的、與生理依賴相關的方面（見下方警告），而不是與獎勵迴路相關的方面。

個別來看，這三種藥物中，只有兩種是強效的 ΔFosB 誘導劑。組合起來之所以特別困難，並不是因為每個成分都最大化了相同的機制，而是因為本指南前面提到的幾個不同的累積因素，在同一時間段內疊加在一起：

- 收斂的多巴胺能誘導（第 8 節）— 甲基苯丙胺和美菲特龍同時作用於重疊的多巴胺能通路，而不是依次作用。

【已建立】性行為本身是獨立的 ΔFosB 誘導因子，而不僅僅是行為的背景。動物研究（Pitchers 等人，2010，來自於確立核心 ΔFosB 機制的研究團隊）發現，僅僅的性經驗就能促進大腦伏隔核、腹側被蓋區和前額皮層中 ΔFosB 的累積——而且，值得注意的是，性經驗會使動物對安非他命的獎勵產生交叉敏感。這兩種強化方式不僅僅是同時出現，而且有直接證據表明它們會相互增強對同一分子途徑的影響。

- 長時間的性愛活動（chemsex）通常持續數小時甚至數天，伴隨著重複用藥和睡眠不足。正如第 12 節所指出的，睡眠不足可能會影響藥物代謝。從結構上來說，這幾乎是本指南中描述的所有風險因素疊加在一起，同時發生，並且反覆出現。

GHB/GBL 帶有另一種嚴重的風險，與 **ΔFosB** 無關：即使是定期使用，也可能在幾周內產生依賴性，戒斷反應會通過與酒精和苯二氮卓類藥物相同的 **GABA** 機制發作。它可能導致譫妄、癲癇，以及可能需要重症監護的嚴重併發症。突然停止定期使用 **GHB/GBL**，且未經醫療監督，是非常危險的。這與酒精指南開頭的警告屬於同一類別，請務必認真閱讀。

[illegible] GHB/GBL [illegible] ΔFosB [illegible]

10. [illegible]"[illegible]"[illegible]

[illegible]——[illegible]——[illegible]

[illegible] ([illegible]—— [illegible])[illegible]

[illegible] ΔFosB [illegible]——[illegible] 3 [illegible] 4 [illegible] HDAC1 [illegible] c-fos [illegible] BRG1 [illegible] CDK5/GluA2/ARC [illegible] ΔFosB [illegible]

[illegible] ΔFosB[illegible] ΔFosB——[illegible] ΔFosB [illegible]——[illegible]

[illegible]——[illegible] ΔFosB [illegible]

11. [illegible]

[illegible] 1-4 [illegible]

ΔFosB [illegible] AP-1 [illegible] JunD [illegible]——[illegible]

- [illegible] (SIPS)[illegible] ΔFosB [illegible] (EGR3) [illegible] DNA [illegible] (GADD45B/G) [illegible] p21 (CDKN1A) [illegible]
- [illegible] AP-1 [illegible] (SASP) [illegible] (CRF)[illegible]
- [illegible]ΔFosB [illegible] ΔFosB [illegible]——[illegible]

[illegible] 1 [illegible] 4 [illegible]

12. [illegible]——[illegible]

- [illegible]——[illegible]

[illegible] [illegible] **ΔFosB** [illegible]

- [illegible]
- [illegible] ΔFosB [illegible]

- 時間，現實往往不如想像——在第三和第四部分描述的結構性堅持階段，可能需要數週到數月，而不是幾天。如果預期只需兩週的時間，這可能會在之後因生物學原因而再次出現的渴癮時，引發可避免的復發。而且，根據第十部分所述，在那時重新使用藥物，會啟動的是已經「預設」的，而不是「原始」的腦部迴路。

結語

ΔFosB 從機制上解釋了，為什麼一個習慣即使在停止的理由非常明確時，仍然會持續影響一個人——以及為什麼，即使是真正的戒斷，也無法完全回到過去。它並非全部的解釋，目前也無法在活的人身上以人們期望的精確度進行測試，而且目前市面上沒有任何測試可以提供個人的「戒斷完成日期」。請像《Recovery Kernel》框架要求您使用任何單一的生物學知識一樣，將其視為一個誠實且不斷發展的組成部分，融入到更廣泛的整體理解中，而不是… 作為最終裁決。

相關閱

酒指南》、《戒可卡因指南》、《戒冰毒指南》，以及《完整方案彙編》（第三卷：行為成癮與藥物陷阱，第一卷：應急處理與生物學基礎